

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 39

Valeur du dosage de l'ornithine-carbamyl-transférase du sérum en pathologie digestive

(A propos de 230 dosages)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 5 Avril 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François GRIFFAULT

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 20 Février 1938, à NIORT (79)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 39

**Valeur du dosage
de l'ornithine-carbamyl-transférase
du sérum en pathologie digestive**
(A propos de 230 dosages)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 5 Avril 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François GRIFFAULT

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 20 Février 1938, à NIORT (79)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut. M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen	M. J.-F. CIER.
Assesseurs	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT.	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	MM. CREYSSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyruth).	Clinique carcinologique	DARGENT.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale P	WERTHEIMER.	Anatomie	LATARJET.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT	Clinique médicale D	GIRARD Marcel.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Radiologie	PAPILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	JEUNE.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Médecine du travail	BOURRET.	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physiologie B	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.	Clinique endocrinologique	GUINET.
Clinique chirurgicale C	BERTRAND.	Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Chimie analytique pharmacéutique	BADINAND.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Matière médicale et législation pharmaceutique	MARION
Médecine légale et déontologie	ROCHE.	Histologie et embryologie	Joseph
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Chimie	DORCHE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN.	Physiologie A	DUMONT Louis
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	PERROT.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS.	Clinique de chirurgie cardiaque	CIER J.-F.
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.	Clinique des maladies infectieuses	PERRIN J.
		Biologie médicale et pharmacodynamie	MICHAUD Pierre
		Clinique gynécologique	X...
		Thérapeutique	X...
			X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET.
Clinique de pédiatrie et puériculture	SARROUY.
Hygiène et climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André.
Médecine générale	PONT Maurice.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSSEL Roger.	Anesthésiologie	MM. MICHEL.
Hygiène	THIVOLET.	Pédiatrie et puériculture ..	FRANÇOIS.
Electro-radiologie	PINET.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Dermatologie	COLOMB.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	LAMBERT.
Pathologie expérimentale ..	JOUVET.	Médecine générale	FRIES.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	GILLY.
Anatomie pathologique ..	TOMMASI.	Médecine générale	ROBERT.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anatomie	BOUCHET.
Médecine générale et thé- rapeutique	LEJEUNE.	Pédiatrie	BETHENOD.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Immunologie, sérologie, hé- matologie	GERMAIN.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Pédiatrie	LARBRE.
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Médecine générale	VIALA.
Médecine générale	DELAHAYE.	Bactériologie, parasitologie, virologie	VINCENT.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Pneumo-phthisiologie	KALB.
Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Biologie médicale et phar- macodynamie	MM. FAUCON.
Histologie et embryologie ..	GIROD.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie biologique	GRAS.	Bactériologie	VIALIER-
Chimie analytique	MALLEIN.		RAYNARD.
Hygiène	RIFFAT.		

AGREGES EN EXERCICE

Ophthalmologie	MM. BONAMOUR.	Orthopédie	MM. FAYSSE.
Médecine légale	COLIN.	Oto-rhino-laryngologie ..	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	DEVIC.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Obstétrique	DUMONT Martial.	Chirurgie générale	MARET.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	MORNEX.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Médecine générale	NORMAND.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Médecine générale	PERRIN André.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Stomatologie	DUMAS.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Obstétrique	GARMIER.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Médecine générale	NOEL.
		Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. GIRARD

Assesseurs : MM. DORCHE, BRETTE et GUILLEMIN

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MERE

En faible témoignage de ma tendresse et de ma profonde affection, je lui dédie ce travail.

A MES FRERES ET SŒURS

Sylvette, Michèle, Jean-Pierre

Que nous restions unis à l'avenir, comme nous le sommes aujourd'hui.

A MES GRAND-MERES ET A MA FAMILLE

A CELLE QUI ACCEPTE

mes joies et mes peines à venir

En gage de tout ce qu'elle est pour
moi.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur Marcel GIRARD

Il nous a fait l'honneur de nous
confier cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre vive gra-
titude et de notre sincère reconnais-
sance, pour l'enseignement qu'il nous
a prodigué, au cours de notre externat,
et la bienveillance qu'il nous a tou-
jours marquée.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueux
attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur DORCHE

Nous avons été touché de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger, et l'assurons de notre profond respect.

Monsieur le Docteur BRETTE

Professeur Agrégé

Nous le remercions de son aimable accueil et de l'honneur qu'il nous a fait de siéger parmi nos juges.

Nous le prions de croire à nos sentiments respectueusement dévoués.

Monsieur le Docteur GUILLEMIN

Professeur Agrégé

Nous gardons l'excellent souvenir et le bénéfice du semestre d'externat passé auprès de lui.

Nous sommes heureux qu'il ait accepté de nous juger.

Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. BEL

Assistant des Hôpitaux

Qui nous a guidé tout au long de
ce travail en nous faisant profiter de
sa grande expérience.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
sincère gratitude.

A Mademoiselle NYSEN

Assistante de Biologie

Qui nous a accordé son aide pré-
cieuse dans la réalisation de cette
thèse.

Qu'elle en soit vivement remerciée.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur ROCHE

Monsieur le Professeur TRILLAT

Nous les remercions de leur profitable enseignement et leur exprimons notre reconnaissance et notre sincère attachement.

A Monsieur le Docteur Louis BOURRAT

Dont nous avons su apprécier le
savoir et la bienveillance lors de notre
travail auprès de lui.

Au Révérend Père CHARIGNON

En respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur HERARD

A Monsieur le Docteur MEYER

A Monsieur le Docteur PHILIPPE

A NOS CAMARADES ET AMIS

Camille et Simone COUDRY

Bernard DU GRES

Claude CHAMPAGNAT

Noël PHILIPPE

René JACQUES

INTRODUCTION

L'enzymologie sérique, dans le cadre de l'exploration biologique hépatobiliaire, est actuellement d'une richesse considérable ; elle n'a d'intérêt clinique que si elle propose des ferments dont l'origine hépatique est hautement spécifique, et dont la présence dans le sang circulant puisse être déterminée à l'aide de méthodes d'autant plus sensibles que l'enzyme est spécifique. Il devient alors possible de déceler des souffrances, à coup sûr hépatiques, même sans expression clinique, inaccessibles jusqu'alors au dépistage biologique, et ce, avec des méthodes aussi simples que possible couramment effectua-
bles.

C'est dire l'intérêt suscité par H. Reichard, en 1957, lorsqu'il affirma, à la suite des travaux de Krebs et Henseleit, que l'ornithine carbamyl transférase (O.C.T.), enzyme du cycle de l'uréogénèse, n'était pratiquement contenue que dans la cellule hépatique. Il mit au point une méthode de dosage isotopique hautement sensible, ouvrant la porte à une série de travaux, tant expérimentaux que cliniques ou statistiques (avec en France les études de Moretti, Geoffray et Carolli). La mise au point d'une technique applicable à l'automation par M.-L. Girard rend maintenant possible le dosage de l'O.C.T. en clinique journalière.

Nous avons colligé ici les résultats de nos 243 premiers dosages :

GENERALITES

L'Enzymologie en hépatologie

Véritable laboratoire central de l'organisme, le foie semble être un organe privilégié quant aux possibilités d'exploration fonctionnelle.

On dispose, en effet, d'un nombre important d'examens testant l'activité hépatique. Cette richesse n'est cependant qu'apparente et cache en fait un grand nombre d'incertitudes dans l'interprétation des résultats, surtout si on l'envisage sous le double critère de la spécificité et de la sensibilité.

Il est pratique de classer avec R. Fauvert les troubles des activités métaboliques du foie en deux catégories. Mis à part le syndrome excréto-biliaire concernant la fonction exocrine du foie, on peut distinguer :

1° DES TESTS DE CAPACITÉ FONCTIONNELLE explorant la fonction épuratrice (galactosurie provoquée, rose bengal, vert d'Indocyanine, B.S.P.

2° DES TESTS DE DÉFICIT HÉPATIQUE explorant les conséquences biologiques de la réduction des fonctions métaboliques (Albumine et éléments du complexe prothrombique). On sait quelle valeur accorder à la sensibilité de ces derniers, depuis que Mann, Bullmann et Mogath ont mis en évidence l'énorme réserve fonctionnelle du foie dont la moitié de la masse cellulaire suffit à assurer un état clinique satisfaisant, les accidents moyens d'insuffisance hépatique n'apparaissant qu'à la suppression de plus de 80 % du tissu hépatique.

Ces deux premières catégories de tests explorent le déficit cellulaire, mesurant en quelque sorte l'importance du syndrome hépatoprive.

On peut mettre en regard deux autres séries de tests, reflétant la réaction du tissu hépatique à une agression quelconque.

1° *Les tests inflammatoires*, témoins de la réaction intéressant de façon prédominante, mais non forcément exclusive, le mésenchyme hépatique : modification des globulines immunes bêta et gamma. (Electrophorèse immunoélectrophorèse, ultracentrifugation.) Ces modifications protéiques ayant pour conséquence une diminution de la stabilité des protéines du sérum, on peut les mettre en évidence en faisant appel aux différentes réactions de labilité plasmatique (les réactions de Gros, Hanger, Mac Lagan étant les plus adaptées aux fonctions hépatiques). Elles n'ont aucune spécificité.

2° *Les tests mesurant le syndrome d'hépatolyse* traduisent les conséquences de la lésion cellulaire épithéliale, cellule noble du foie.

Ce sont des tests évaluant le taux des constituants de l'hépatocyte, libérés dans le sérum par la cytolyse, dont les enzymes.

C'est donc dans cette série de tests que l'on est en droit d'attendre le maximum de spécificité, avec la restriction que la cellule hépatique partage avec les autres cellules des matériaux communs.

Ces différents examens n'ayant de valeur que si on les insère dans leur cadre clinique, à la lumière des investigations morphologiques directes, qu'il s'agisse de la laparoscopie, biopsie ou de la scintillographie.

Le syndrome de Cytolyse

Bien défini par R. Fauvert (26), le syndrome de cytolyse est composé d'un ensemble de perturbations qui traduisent la lésion cellulaire hépatique depuis le stade biochimique prémorphologique jusqu'aux étapes morphologiques dont le terme ultime est la nécrose cellulaire.

Premier stade. Bien avant l'expression histologique de la cytolyse, il y a, comme le montre une série de travaux récents, un stade uniquement biochimique où le fonctionnement cellu-

laire hépatique est altéré avec, pour corollaire, l'apparition de troubles de perméabilité de la membrane de l'hépatocyte.

Expérimentalement, les études de ce stade initial montrent que, quelle que soit la cause de la souffrance hépatique, le premier trouble biochimique est un arrêt des processus énergétiques intracellulaires, en particulier un arrêt de la phosphorylation oxydative dont le support se trouve au niveau des mitochondries.

En l'absence d'A.T.P. survient un trouble rapide de la perméabilité de la membrane de ces mitochondries et des hépatocytes. Une fois arrêtés les processus de production énergétique intracellulaire, la membrane de l'hépatocyte perdrait toute propriété de perméabilité active, et les échanges ne seraient plus que sous la dépendance des lois de l'équilibre physique.

Ce phénomène s'accompagne d'une fuite des différents constituants cellulaires dans les espaces vasculaires et biliaires qui baignent l'hépatocyte ; et ce, avant même qu'il y ait éclatement histologique.

Deuxième stade. Au stade morphologique, on assiste successivement à la disparition de l'ergastoplasme, à l'apparition d'œdème ou de ballonnisation cellulaire, à l'homogénéisation, puis vacuolisation du cytoplasme, avec modification des propriétés tinctoriales. Il y a enfin pycnose du noyau et éclatement cellulaire proprement dit.

L'apparition dans le sérum des constituants hépatocytiques (vitamines, cathions, protéines cellulaires et enzymes) permet donc théoriquement de saisir la souffrance cellulaire à ses premiers stades, avant même qu'elle soit assez importante pour se traduire par un déficit biologique mesurable même en l'absence de rétention biliaire ou de réaction inflammatoire.

Les témoins de l'Hépatolyse

Ces substances libérées dans le sérum sont multiples ; certaines sont connues depuis longtemps, leur dosage utilisé couramment en clinique ; d'autres sont des acquisitions plus récentes. On se heurte cependant à deux ordres de difficultés : l'une, théorique, est leur manque de spécificité, l'autre, pratique,

est la difficulté de leur dosage, interdisant d'en faire une application systématique.

1° LE FER SÉRIQUE :

C'est le plus connu des minéraux entrant dans le cadre du syndrome de cytolyse. Il augmente dans les hépatites, parfois dans les cirrhoses (Reissmann, Christiansen et Bobley montrent la présence de ferritine dans le sérum de sujets hépatiques, et la ferritine est une protéine cellulaire). Son dosage est facile, mais l'augmentation du fer sérique peut être due, non seulement à la lyse de la cellule hépatique qui ne renferme que 15 % du stock de fer organique chez le sujet normal, mais également à l'hémolyse qui accompagne parfois les affections chroniques ou aiguës du foie. Il n'est pas nécessaire, d'autre part, de rappeler les anomalies de stockage du fer.

2° LA CUPRÉMIE :

L'augmentation du cuivre sérique dans les ictères par rétention, alors qu'elle reste à des taux normaux dans les hépatites, en fait un élément diagnostique indiscutable ; mais son métabolisme est loin d'être parfaitement connu, et l'on ne sait s'il a droit de cité dans le syndrome de cytolyse hépatique.

3° LA VITAMINE B12 :

L'élévation de la cyanocobalominémie dans les hépatites, tant expérimentales qu'humaines, et dans les cirrhoses, est fréquente ; mais les résultats sont contradictoires. D'autre part, son dosage dans l'état actuel des techniques ne peut être effectué couramment.

4° LES ENZYMES SÉRIQUES :

— *Les transaminases* :

Leur intérêt est certain, de haute valeur diagnostique dans les hépatites. On peut leur reprocher cependant leur manque

de spécificité : si elles font partie du matériel hépatocytaire, ce n'est sûrement pas exclusivement. La T.G.O. se trouve aussi dans la cellule musculaire, en particulier cardiaque et dans le tissu pancréatique. L'augmentation prédominante de la T.G.P. serait plus significative d'une lésion cellulaire hépatique, mais on la trouve aussi dans la cellule rénale.

Il existe, d'autre part, au moins une affection hépatique qui entraîne une élévation des transaminases à des taux comparables à ceux rencontrés dans les hépatites, alors qu'elle ne s'accompagne pas de nécrose cellulaire. Il s'agit des polycories glycogéniques.

— *La phosphatase alcaline hépatique*, contenue dans la paroi des canalicules biliaires, n'est donc pas une enzyme pouvant témoigner d'une lyse de l'hépatocyte.

L'exploration hépatique s'est enrichie ces dernières années de tout un éventail d'enzymes de valeurs très diverses, de spécificité hépatique relative et parfois nulle. Tout organe contient et exporte plusieurs enzymes qui, pour la plupart, peuvent être produites par plusieurs organes. Leur dosage est encore, pour la plupart d'entre elles, réservé à des laboratoires spécialisés dans la recherche enzymologique. Il convient de citer :

— *Les aldolases et les enzymes de la glycogénolyse* ou de la glycolyse, d'ailleurs non spécifiques du tissu hépatique.

- Phosphohexoisomerase (P.H.I.)
- Phosphoglucomutase (P.G.M.)
- Deshydrogénase lactique

— *Les enzymes de la dégradation aérobie du glucose et du métabolisme des pentoses*, dont la glucose 6 phosphate déshydrogénase.

— *D'autres enzymes* dont le taux augmente lors de la nécrose sans que l'on puisse impliquer spécifiquement le syndrome de cytolyse dans le mécanisme de leur élévation sérique.

- bêta-glycuronidase ;
- gamma glutamyl transpeptidase ;

- sérum 5 nucléotidase, variant comme la phosphatase alcaline : nettement élevée dans les ictères obstructifs, peu dans les atteintes cellulaires ; comme cette dernière elle siège dans les parois canaliculaires, lui enlevant toute valeur de témoin d'une lyse parenchymateuse ;
- la glutathion réductase ;
- la cholestérol estérase ;
- la leucine aminopeptidase (L.A.P.) s'élevant aussi bien dans les obstructions biliaires que dans l'hypopituitarisme, les leucémies, le Hodking, la mononucléose infectieuse sans atteinte hépatique.

— *On peut tester aussi :*

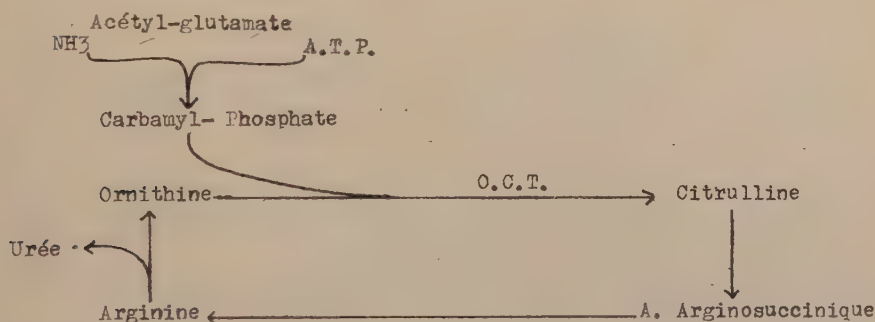
- l'activité procainestérasique du sérum ;
- et l'activité pseudocholinestérasique du sérum (il s'agirait fort probablement d'une seule et même enzyme dont le taux sérique, d'ailleurs, s'abaisse notablement dans les hépatites) ;
- la benzidine oxydase est la dernière née des enzymes actuellement connues, et étudiée en pathologie hépatobiliaire (West et Zimmerman) ;
- enfin, il faut mettre en relief les enzymes du cycle de Krebs.

L'urogénèse étant une fonction exclusivement hépatique, il est raisonnable de préjuger favorablement de leur spécificité, comme le font supposer les travaux de l'Ecole chilienne. Il s'agit :

- des déshydrogénases maliques ;
- des déshydrogénases isocitriques (D.I.) ;
- des déshydrogénases succiniques (D.S.) ;
- l'arginase sérique. Les études de Vincent (25) tendent à montrer que l'hyperraginasémie était plus témoin d'hémolyse que de cytolyse hépatique ;
- et l'ornithine carbamyl transférase.

L'ORNITHINE CARBAMYL TRANSFERASE ENZYME SPECIFIQUE DU FOIE

L'O.C.T. est une enzyme intervenant dans le processus hépatique de la détoxication ammoniacale par l'intermédiaire du cycle de Krebs. C'est une transcarbamyrase faisant passer le radical carbamyl du carbamyl phosphate sur l'ornithine et la transformant en citrulline.



L'originalité et l'intérêt de l'O.C.T. résident dans le fait qu'elle est d'appartenance presque uniquement hépatique.

Les travaux de H. Reichard sur l'O.C.T. (24)

Ils sont fondamentaux et en précisent la spécificité. Cet auteur mesure l'activité O.C. transférasiqque de différents homogénéisats de tissus animaux et humains, par une méthode de dosage isotopique mis au point par lui-même. Ses résultats sont démonstratifs (contredits cependant par Norberg (33)).

ACTIVITE O.C.T.

EN μ M C¹⁴O₂ PAR Gr DE TISSU OU ML DE LIQUIDE

Foie	2 500
Intestin grêle	347
Côlon	5,76
Estomac	4,70
Vésicule	3,47
Poumon	1,52
Rate	0,710
Bile vésiculaire	0,654
Myocarde	0,146
Cerveau	0,110
Cell. sanguines	0,060
Bile cholédocienne	0,048
Rein	0,040
Muscle strié	0,040
Sérum	0,038
Moelle osseuse	0,009

L'ACTIVITÉ O.C. TRANSFÉRASIQUE

DANS LES DIFFÉRENTS ORGANES OU LIQUIDES HUMAINS

(D'après Hans Reichard)

Ainsi, le côlon, l'estomac, la vésicule, le poumon, la rate, la bile vésiculaire, le cholédoque, la bile cholédocienne, le myocarde, le cerveau, la cellule sanguine, le rein, le muscle strié, le sérum du sujet normal, possèdent une activité O.C. transférasique pratiquement inexistante.

L'intestin grêle en renferme une quantité modérément plus importante (1,5 % par unité de poids) qui reste cependant très faible par rapport au contenu hépatique.

C'est le foie qui possède la plus haute activité O.C. transférasique : 7 fois plus que l'intestin grêle, 500 fois plus que l'estomac ou le côlon.

Il résulte de ces dosages que chez l'homme, seules les atteintes hépatiques et à la rigueur de l'intestin grêle, peuvent entraîner une élévation significative de l'océtémie. En considérant la rareté des affections du grêle, pouvant constituer des lésions ou des nécroses étendues, en regard de la fréquence des lésions hépatiques, le clinicien peut considérer cette restriction comme tolérable.

Par ailleurs, Reichard (5), en dosant l'O.C.T. dans le sérum et le foie du rat, constate l'identité de nature probable entre

l'O.C.T. du sérum et celle du foie ; il se base sur les faits suivants :

— Leurs dosages exigent les mêmes hautes concentrations de substrats isotopiques.

— Ils reconnaissent le même pH. optimum.

— L'O.C.T. hépatique se déplace sur la bande électrophorétique, avec la même mobilité que la fraction sérique qui possède la même activité enzymatique.

Les travaux plus récents de Moretti et Coll. (31)

Ils apportent des données très intéressantes. Ces auteurs ont mesuré parallèlement l'activité enzymatique de fragments biopsiques hépatiques et du sérum de chiens, avant et après l'intoxication au tétrachlorure de carbone. Ils peuvent définir le gradient enzymatique hépatosérique, comme étant la différence existant entre les taux hépatiques et sériques d'une même enzyme, au même moment.

Ce gradient est de 500.000 pour la transéminase G.O.
de 200.000 pour la transéminase G.P.
pour l'O.C.T. les valeurs sont comparables.

Ces résultats mettent bien en relief l'importance de l'étauchéité de l'hépatocyte. Après l'intoxication au CCl_4 , la cellule hépatique se vide de son contenu fermentaire, comme si elle devenait incapable de maintenir une telle différence de concentration entre son cytoplasme et le sang qui la baigne.

Le gradient s'abaisse toujours, parfois un peu, parfois de moitié, tout en conservant des valeurs absolues importantes. L'abaissement se fait surtout au dépens de la charge endohépatique, alors que la hausse du taux sérique est beaucoup plus modeste. La pratique parallèle de l'examen histologique décele des lésions indiscutables de nécrose centrolobulaire, couronnées de quelques cellules en dégénérescence ballonnante. Le reste du parenchyme est normal ; l'hépatite est donc réelle, mais sa discrétion explique mal une perte de charge enzymatique de cette importance (elle s'est abaissée une fois au quarantième de sa valeur initiale).

Les auteurs étendent ensuite cette méthode à la clinique humaine. Là aussi, la haute valeur du gradient montre bien l'importance de l'imperméabilité de l'hépatocytaire. Les charges enzymatiques apparaissent mille fois supérieures à celles du sérum. De même, la diminution du gradient hépatosérique est retrouvée dans les hépatites humaines.

La faiblesse des taux sériques du sujet sain ne peut pas s'expliquer par une dilution de l'enzyme dans la circulation générale ; car les auteurs ont pu, au cours de leur étude, pratiquer un dosage de l'O.C.T./S et des transaminases par prélèvement à sonde bloquée dans la veine sus-hépatique, par cathétérisme du cœur droit : immédiatement à la sortie du foie, ces enzymes étaient déjà à basse concentration.

De leurs travaux, ils tirent les conclusions suivantes :

- Les enzymes étudiées venaient bien du foie.
- Leur augmentation sérique exprime une cytolysé hépatique. Cytolysé qui peut se faire à une échelle infrahistologique : son exploration était jusqu'alors impossible.
- En dehors des troubles de la perméabilité de la « membrane de l'hépatocyte vis-à-vis de l'enzyme, les modifications du gradient hépatosérique peuvent dépendre de ce qui se passe de part et d'autre de la frontière cellulaire.
- Resynthèse plus ou moins rapide du côté cellulaire.
- Du côté sérique : neutralisation, solubilisation de l'enzyme, clearance d'élimination, autant de facteurs qui sont encore inconnus.

La hausse de l'activité enzymatique exprimerait simplement que l'efflux du ferment, à partir du foie, l'emporte sur son élimination.

L'ornithine carbamyl transférase semble donc satisfaire, de manière suffisante, au premier critère de spécificité. D'autres travaux en ont confirmé la sensibilité. Ils figurent plus loin dans le chapitre relatant les études cliniques relevées dans la littérature.

METHODOLOGIE

Matériel

Notre étude a porté sur 201 malades, hospitalisés dans le Service de M. le Professeur Marcel Girard, à partir du mois d'avril 1963. 243 dosages ont été effectués chez 72 hommes et 129 femmes dont l'âge s'échelonnait entre 24 et 83 ans.

Le dosage de l'O.C.T./S a été couplé le plus souvent avec :

- les transaminases G.O. et G.P., exprimées en unités colorimétriques (méthode dérivée de Reitman et Frankel) ;
- la phosphatase alcaline exprimée en unités Bodansky ;
- la bilirubine totale ;
- la prothrombine ;
- le fer sérique ;
- l'albumine sérique et les globulines ;
- les tests de floculation : Mac Logan, Hanger et Rouge colloïdal ;
- les Mucroprotéines sériques.

Chaque observation a été transcrite sur une fiche perforée, personnelle, comportant des rubriques étiologiques hépatobiliaires, biologiques et symptomatologiques ; une rubrique concernant l'existence ou non d'affections concomitantes diverses : inflammatoires, infectieuses cardiaques, cancéreuses non digestives, de façon à mettre en évidence les diverses corrélations possibles.

Les méthodes d'investigations directes : laparoscopie, biopsie hépatique, laparotomie, examens histologiques sur fragments nécropsiques, ont été effectuées aussi souvent que les circonstances l'exigeaient ou le permettaient. C'est ainsi que la plupart de nos cirrhoses décompensées de diagnostic évident n'ont pas fait l'objet d'une péritonéoscopie.

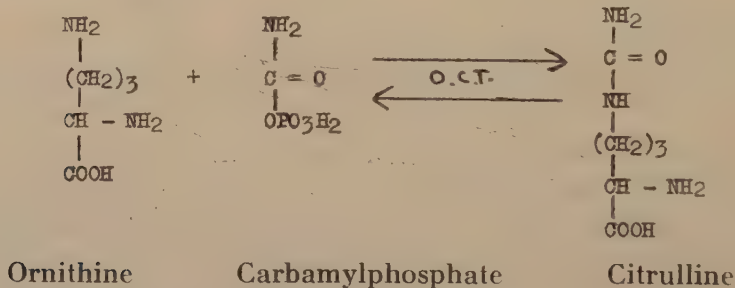
Principe et méthode de dosage

Principe

Le cycle de l'urée ou uréogénèse est maintenant bien connu, depuis les travaux de Krebs et Henseleit (1) qui ont souligné l'importance de certains acides aminés, intervenant comme vecteurs d'ammoniaque et d'enzymes favorisant les réactions.



La transformation d'ornithine en citrulline est en réalité plus complexe ; elle fait intervenir le *carbamyl phosphate* suivant la réaction :



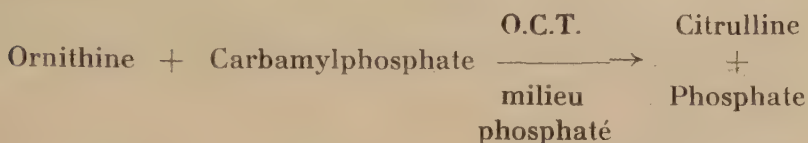
Cette réaction qui se produit à l'intérieur de la cellule hépatique n'est possible que grâce à un enzyme : l'ornithine carbamyl transférase. Ce dernier assure le transfert du groupement carbamyl sur l'ornithine pour aboutir à la citrulline.

In vivo, la réaction se fait dans le sens Ornithine→Citrulline ; mais elle est réversible *in vitro*, suivant la nature du milieu. Krebs a montré qu'en milieu phosphaté, elle s'effectue dans ce même sens, mais qu'en présence d'arséniate, on assiste à la réaction inverse : Citrulline→Ornithine, avec formation de carbamyl arséniate instable qui se décompose spontanément en CO_2 , NH_3 et arséniate.

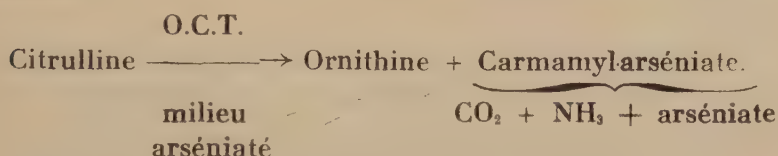
On se trouve ainsi devant deux possibilités, suivant le milieu :

- réaction I en milieu phosphaté - sens physiologique,
- réaction II en milieu arséniaté.

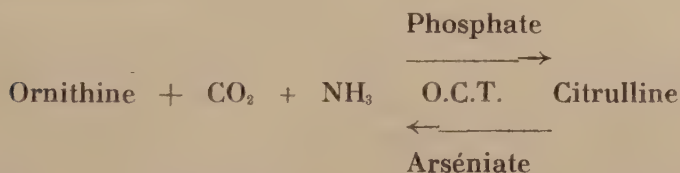
Réaction I :



Réaction II :



Plus schématiquement, on peut écrire :



Applications de ce principe aux différentes techniques de dosage

L'enzyme induisant la réaction dans les deux sens, on voit que l'on peut tester son activité :

- *en milieu phosphaté*, en dosant la quantité de citrulline obtenue à partir d'un substrat ornithine,
- *en milieu arséniaté*, en dosant la quantité de N, formé à partir d'un substrat citrulline ; la quantité de NH₃ apparue est directement proportionnelle à la quantité d'ornithine induite par la réaction.

a) MÉTHODES BASÉES SUR LA RÉACTION I :

On utilise un substrat ornithine et un tampon carbamylphosphaté ; on détermine la citrulline formée sous l'influence

de l'O.C.T. au moyen d'une technique colorimétrique : pour cela on met à profit la coloration de la citrulline avec la diacétylmonoxine, en ayant soin de détruire préalablement l'urée du sérum qui ne manquerait pas de réagir avec la diacétylmonoxine.

Cette technique, préconisée à l'origine par Brown et Grisonia (9), a reçu des modifications récentes (Leluan) et vient d'entrer tout récemment dans le domaine de l'automatisation (Stransford).

b) MÉTHODES BASÉES SUR LA RÉACTION II :

Elles sont, de loin, les plus nombreuses, car les possibilités offertes à l'analyste sont multiples. On peut en effet :

- soit doser le CO_2 formé, par la méthode isotopique de Reichard, utilisant une citrulline marquée au C^{14} ,
- soit doser l'ammoniaque libéré, par une méthode sensible et spécifique. Or, le dosage par microdiffusion (Moretti), puis titrimétrie au colorimètre s'avère certainement très sensible, mais d'une réalisation délicate et plus longue, se prêtant peu aux dosages en série.

M. L. Girard et Coll. (18) ont simplifié la technique en remplaçant la microdiffusion par la dialyse, utilisant, pour ce faire, l'autoanalyseur Technicon ; le dosage semi-automatique se déroule en deux temps :

- incubation du sérum avec un substrat citrulline permettant à la réaction enzymatique de se produire,
- dosage du NH_3 libéré, en soumettant les produits de la réaction à la dialyse puis à la réaction colorée, selon la méthode de Berthelot.

L'établissement d'une courbe d'étalonnage en micromoles d'ammoniaque permet d'obtenir le nombre de micromoles de citrulline transformées par le sérum sous l'influence de l'O.C.T.

Cette méthode a l'avantage d'une grande facilité d'exécution, l'automatisme permettant des dosages en grande série, ainsi qu'une fidélité et une sensibilité satisfaisantes.

Technique utilisée dans le service

Tous les dosages réalisés dans le service de M. le Professeur Marcel Girard ont été effectués dans le laboratoire de biochimie de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Professeur J. Dorche), sous la direction de Mlle Nyssen, assistante de Biologie. La technique suivie est celle de L. Girard et Coll. rapportée ci-dessus.

A) Réactifs

TAMPON ARSÉNIATE 0,5 M pH 7,15

Arséniate de sodium cristallisé	156	g
Complexon III	5	g
Eau bidistillée, QSP	1000	ml

Ajuster à pH = 7,15 avec ClH pur

SUBSTRAT CITRULLINE M/50

A refaire tous les 8 jours, se conserve au réfrigérateur

Citrulline Fluka	87,5	mg
Tampon arséniate, QSP	25	ml

CHLORURE DE SODIUM

Cl Na	9	g
Eau bidistillée, QSP	1000	ml

PHÉNOL SODIQUE, à conserver dans flacon brun

Phénol pur (non rose)	25	g
Soude en pastilles	0,1	g
Eau bidistillée, QSP	1000	ml

Faire fondre le phénol au BM bouillant : en peser 25 g dans un ballon jaugé de 1 litre. Ajouter 300 ml d'eau bidistillée ; agiter pour dissoudre. Peser la soude et compléter au trait de jauge.

NITROPRUSSIATE DE SODIUM, à conserver dans un flacon brun

Solution mère : solution aqueuse de nitroprussiate à 10 %, acide acétique : parties égales.

Solution fille : obtenue par dilution au 1/200^e de la solution mère. A renouveler toutes les semaines.

TAMPON PHOSPHATE - HYPOCHLORITE DE SODIUM

Dans un ballon jaugé de 1 litre peser 8 g de pastilles de soude : dissoudre dans 500 ml d'eau bidistillée environ.

Ajouter par petites portions 180 g de phosphate disodique.

Ajouter par petites portions 180 g de phosphate disodique.

10 degrés chlorométriques. Compléter au trait de jauge par de l'eau bidistillée. La dissolution du phosphate disodique n'est complétée qu'au bout de quelques heures.

SOLUTION ÉTALONS D'IONS AMMONIUM NH_4^+

Solution mère à 100 $\mu\text{g/ml}$

S04 (NHA) 2 pur et sec	0,3667 g
S04 H_2N	20 ml
Eau bidistillée, QSP	1000 ml

Solutions filles renfermant respectivement :

0,01	0,025	0,050	0,125	0,250	0,500	μ moles NH_4^+/ml
soit 0,18	0,45	0,90	2,25	4,50	9	μ g NH_4^+/ml

Dans un ballon jaugé de 100 ml mesurer le volume correspondant de la solution mère. Diluer par 40 ml d'eau bidistillée. Ajouter 50 ml de tampon arséniate. Compléter à 100 ml avec de l'eau bidistillée.

Les solutions se conservent très bien au réfrigérateur durant 2 mois.

B) Technique

A. — RÉACTION ENZYMATIQUE

Tous les tubes doivent être rincés à l'eau bidistillée.

Pour les sérums normaux on réalise une dilution au 1/2 dans l'eau bidistillée.

Pour les sérums ictériques on réalise 3 dilutions : 1/2, 1/4 et 1/10.

Tube réaction : dans un tube à hémolyse, on mesure :

Dilution de sérum	1 ml
Substrat citrulline	1 ml

Mélanger. Boucher le tube -

Tube témoin :

Dilution de sérum	1 ml
Tampon arséniate	1 ml

Témoins réactifs : pour chaque série de dosage on fait :

— un témoin arséniate :

Tampon arséniate	1 ml
Eau bidistillée	1 ml

— un témoin substrat :

Substrat citrulline	1 ml
Eau bidistillée	1 ml

Tous les tubes bouchés sont placés 24 heures à l'étuve à 37°.

B. — Au bout des 24 heures, le contenu de chaque tube est transvasé dans un godet du Technicon et l' NH_3 formé est dosé comme pour les ammoniémies 630 $\text{m}\mu$.

C. — ÉTALONNAGE

Pour chaque série de dosages on établit une courbe d'étalonnage en lisant à l'auto-analyseur les D O obtenues pour les solutions renfermant 0,01 - 0,025 - 0,050 - 0,125 - 0,250 - 0,500 micromole de NH_4^+/ml .

On établit la courbe d'étalonnage : droite passant par l'origine.

En abscisses les micromoles NH_4^+/ml , en ordonnées les D O.

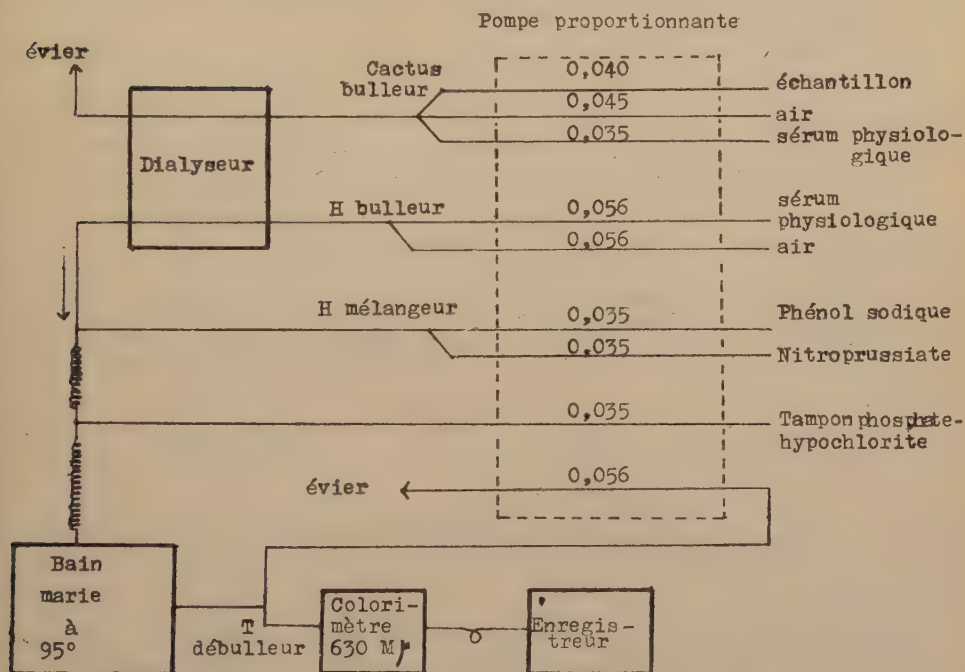
D. — CALCULS

D.O. tube réaction - DO tube témoin + (DO citrulline - DO arséniate)

Le chiffre obtenu est reporté sur la courbe d'étalonnage : on obtient donc des μ moles NH_4^+ /ml de sérum : soit $x \mu$ moles.

- Pour avoir le nombre d'unités par litre de sérum :
- on multiplie x par 4000 si dilution sérum au 1/2
- on multiplie x par 8000 si dilution sérum au 1/4
- on multiplie x par 20000 si dilution sérum au 1/10

Schéma de montage du technicon



La seule modification apportée à la méthode de Girard réside dans une dilution préalable du sérum au demi. Cette modification a été rendue nécessaire par la plus grande sensibilité de l'autoanalyseur utilisé dans ce travail.

Expression des résultats

Girard et Coll. (18) définissent une unité exprimant l'activité ornithine - carbamyl transférase du sérum :

« L'unité est représentée par le nombre de micromoles de citrulline transformées à 37 en 24 heures par 1.000 ml

de sérum, en présence d'un substrat citrulline — M
arséniate 50

M
— tamponné à pH 7,15. »
2

Cependant, dans la littérature les résultats sont souvent exprimés en microgrammes d'azote formé par 0,5 ml de sérum. D'après la réaction, :

Ornithine + CO₂ + NH₃ Citrulline,
on peut dire qu'à 1 micromole de citrulline transformée correspond 1 micromole de NH₃, soit 14 microgrammes d'azote.

La transformation Unité Girard en microgramme d'azote par 0,5 ml de sérum s'obtient donc suivant la relation :

$$\frac{X \ 14}{2.000} = Y = \frac{7 \ X}{1.000} \quad \begin{array}{l} \text{ou X est l'unité Girard} \\ \text{et Y exprime le nombre de} \\ \text{microgrammes d'azote} \\ \text{par 0,5 ml de sérum.} \end{array}$$

RESULTATS

Etant donné la présence d'ornithine carbamyl transférase presque exclusivement, ou du moins à des teneurs très élevées dans le foie, il nous a paru nécessaire d'opposer pour l'examen de nos résultats deux groupes de maladies : celles qui n'ont aucune incidence hépatobiliaire et celles du foie.

Les observations réunies ont été séparées en 3 catégories :

- la première, comportant 53 malades atteints de lésions pathologiques non digestives et sans incidence hépatobiliaire, constitue le groupe témoin ;
- la deuxième réunit 28 malades atteints d'affections de l'appareil digestif, à l'exclusion des maladies hépatobiliaires ;
- la troisième, où ont été groupées toutes les maladies hépatobiliaires, comporte 120 observations.

I. — Maladies sans incidence hépatobiliaire

Nous trouvons sous cette rubrique, d'une part des maladies non digestives, d'autre part toute une série de maladies digestives diverses.

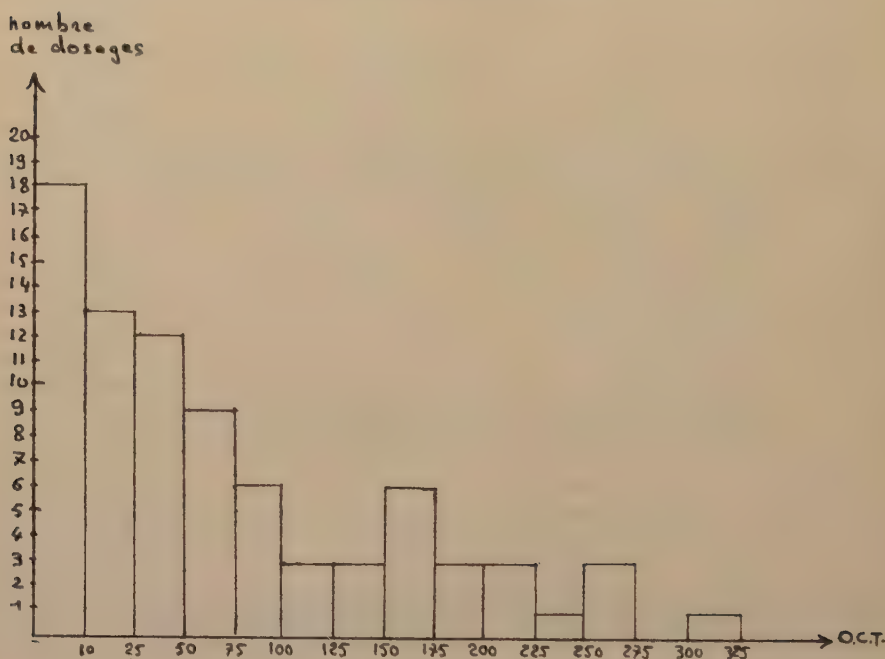
a) LE PREMIER GROUPE D'AFFECTIONS NON DIGESTIVES, composé de 53 malades, comporte :

- 6 cancers (rein, sein, bronche, os) sans métastase hépatique,
- 5 hémopathies malignes ou bénignes (myelome, Waldenström, anémie),
- 13 cas de dystonie neuro-végétative,
- 9 infections (dont 2 tuberculoses ganglionnaires, une septicémie, une péricardite),
- 16 maladies vasculaires (athérosclérose centrale, angor, coronarite, sénilité, phlébites),
- 3 atteintes neurologiques (paraplégie, paralysie du sciatique poplitée externe),
- 1 kyste ovarien.

b) Un deuxième groupe de 28 malades présente des LÉSIONS DIGESTIVES :

soit œsophagiennes (1œsophagite peptique, 2 cancers de l'œsophage) ; soit gastroduodénales (5 cancers, 1 gastrite, 7 ulcères) ; soit du grêle et du côlon (1 infarctus mésentérique, 4 cancers, 1 sigmoïdite), enfin 3 syndromes douloureux abdominaux paroxystique d'étiologie non précisée et 3 dyspepsies ou colopathies fonctionnelles.

Répartition des résultats obtenus dans les maladies
sans incidence hépatobiliaire



Chez ces 81 malades au total, ainsi que le montre le graphique n° 3, le taux de l'O.C.T. sérique n'a dépassé 300 U. qu'une seule fois (308 U.). Dans 90,1 % des cas, l'O.C.T. est même inférieure à 200 U. (73 malades), ce qui correspond avec la zone normale de taux de l'O.C.T. admise par Caroli (20), et dans 71,7 % des cas inférieure à 100 U., ce qui situe le très grande majorité des malades dans la limite normale admise par Girard.

Il ne nous a pas été possible de trouver une explication satisfaisante à ces différences, ni de mettre en évidence chez

nos malades ayant le taux le plus élevé d'O.C.T. de symptômes de cytolysé hépatique frustre, ou d'atteinte du grêle. Les autres tests de cytolysé classique n'ont pas été concluants : fer sérique (étudié 15 fois) compris entre 30 et 150 g ; transaminases (22 dosages) toujours normales, hormis G.O.T. à 130 et 67 U. et G.P. à 92 U. chez des malades dont l'O.C.T. est normale.

Le taux de 308 U. fut relevé chez un malade atteint d'un syndrome de la queue de cheval d'origine tumorale, pour lequel nous n'avons pu avoir la preuve d'une atteinte hépatique métastatique.

Signalons enfin que chez 2 malades atteints l'un d'infarctus intestinal, l'autre de cancer de l'angle duodénojéjunale, le taux d'O.C.T. était respectivement de 272 U. et 128 U.

L'examen des résultats de ce groupe de malades nous permet de faire les remarques suivantes :

Les affections sans retentissement hépatobiliaire, qu'elles soient digestives ou extra-digestives, en particulier cardiaques ou intestinales, ne s'accompagnent pas de perturbation sensible du taux de l'O.C.T. Un grand nombre de malades ont un taux inférieur à 50 U., voire 10 U., mais nous admettons comme limite supérieure normale pour ce groupe témoin le taux de 300 U. Dans la zone comprise entre le chiffre idéal théorique de 80 U. et le chiffre maximum retenu de 300 U., il est logique de concevoir que les taux observés témoignent d'une cytolysé. Mais nous ne pouvons en apporter ni la preuve histologique ni la nature étiologique chez ces malades. *Cette cytolysé infraclinique, sans valeur diagnostique ou pronostique* pour les cliniciens, reste un domaine de recherche pour le biologiste.

II. — Maladies du foie et de l'arbre biliaire

Elles représentent le groupe qui a été le plus largement étudié (120 malades) du fait de l'incidence et de l'importance du syndrome biochimique de cytolysé au cours de leur évolution. L'O.C.T. est théoriquement un des éléments les plus représentatifs, un témoignage de la nécrose de la cellule hépatique. Nous l'envisagerons au cours des hépatites aiguës, des cirrhoses de toute étiologie, des ictères obstructifs, des cancers du foie, des maladies vésiculaires et pancréatiques.

A) Les Hépatites aiguës

Nous avons effectué le dosage de l'O.C.Témie dans 8 cas : 1 hépatite toxique, 7 hépatites infectieuses auxquelles nous joignons la recherche systématique d'une cytolyse hépatique au cours d'une mononucléose infectieuse et après angiocholicystographie.

a) DANS LES 7 CAS D'HÉPATITE VIRALE (6 de type épidémique, 1 de type « ictère de la seringue »), confirmés par l'allure clinique, les tests biologiques usuels, voire la ponction-biopsie du foie, *le taux d'O.C.T. est toujours nettement augmenté*. Le chiffre le plus élevé est de 5.800 U., le plus faible de 1.520 U. pour le dosage pratiqué pendant les 10 premiers jours de l'évolution de l'ictère. Au-delà de cette période, en particulier chez les malades suivis de façon régulière, on note l'abaissement de l'O.C.Témie parallèle à l'abaissement du taux de bilirubine, et donc à l'amélioration clinique. La courbe d'O.C.Témie au cours de l'hépatite virale se calque (d'après les données théoriques et les examens effectués simultanément chez nos malades) sur celle des transaminases.

Toutefois, ainsi que le notent Moretti et Coll. (30), nous ne mettons pas en évidence de corrélation étroite entre O.C.T. et transaminases ; alors même que le malade a déjàuni et que les transaminases sont sensiblement normales, on observe encore des taux d'O.C.T. sériques élevés. Le processus cytolytique persiste donc longtemps.

Il en fut ainsi chez un de nos malades (observation n° 5 du tableau) qui, malgré une amélioration clinique totale et une chute progressive de l'O.C.Témie, présentait au 19^e jour une brutale réascension à 1.472 U. Ce détail montre à quel point le dosage de l'O.C.T. est sensible, capable de dépister une cytolyse liminaire, renseignant utilement sur les possibilités de rechute ou de prolongation de la maladie.

Dans une autre observation, qui correspond à un ictère grave, mortel au 17^e jour (n° 6 du tableau), nous notons un taux relativement bas d'O.C.T. sérique, parallèle d'ailleurs à un taux faible de transaminases. Cette constatation, en accord avec celles de Geffroy (12), qui ont mis en évidence l'abaissement pro-

Les hépatites

	O.C.T/S.	Transaminases		bilirubine	Phosphatases	date
		GO	GP	Totale	alcalines	en fonction de l'ictère
n°1 F 33 ans hépatite virale	1024	250 99	190 119	139	11	5° J. 15° J.
n°2 F. 25 ans ictère léger et passager Post. Partum	1470	235	140	19,7	7,8	3 J.
n°3 H 30 ans hépatite virale	5800 224	1050 80	2400 210	72		5° J. 20° J.
n°4 H. 73 ans hépatite confirmée par biopsie	880	275	803 147	53	16	8° J. 18° J.
n°5 H. 38 ans hépatite post-transfusionnelle	2560 206 764 1472	1070 220	1060 230 disparition de l'ictère	90	7	10° J. 15° J. 17° J. 19° J.
n°6 H. 23 ans ictère infectieux grave d'expl. bil. nég.	800	250 157	300 25	37	8	3° J. 18° J.
n°7 H. 54 ans ictère infectieux prolongé Biopsie	1520	1740	1580	130	13,8	10° J.
n°8 H. 24 ans angine à monocyte sans atteinte hépatique	160	37	32	7		
n°9 F. 52 ans hépatite toxique cholestatique	5	6 18 5	80 14 17	23	27 5	17° J. 21° J. 28° J.
Angiocholécystographie chez un H. en Bonne santé habituelle	5	17	34		pas de sang 2 heures après l'examen radiologique.	

TABLEAU N° 4

gressif de l'O.C.T. dans les hépatites, contrastant avec l'aggravation du tableau clinique, est, semble-t-il, pathognomonique de l'ictère aggravé.

b) Dans un cas d'HÉPATITE TOXIQUE A FORME CHOLASTATIQUE (n° 9 du tableau), présumée secondaire à la prise de chlorpropamide, le taux d'O.C.T. fut trouvé normal à 5 U. ; les transaminases n'étaient pratiquement pas modifiées. Dans les observations de la littérature, colligées par Opolon et Caroli (23), on retrouve un tel tableau biologique avec élévation très inconstante des transaminases.

c) Le taux normal de l'O.C.T. au cours d'une MONONUCLEOSE INFECTIEUSE nous a permis d'éliminer une atteinte hépatique de cette virose.

d) ENFIN, NOUS AVONS DOSÉ L'O.C.T. DEUX HEURES APRÈS L'ADMINISTRATION DE SUBSTANCES IODÉES (par voie intraveineuse et orale) pour une angiocholécystographie, afin de dépister une éventuelle toxicité hépatique des substances administrées ; son taux était de 5 U.

Nous ne retrouvons pas, dans ce seul cas, les modifications citées par Moretti et Coll (19), qui ont observé des élévations de l'O.C.T. après légère anesthésie au chloroforme, administration de médicaments stibiés, après splénoportographie. On conçoit que ces variations soient du plus haut intérêt pour dépister la cytolyse, donc, l'hépatotoxicité d'un médicament.

L'étude comparée de l'O.C.T. et des divers tests fonctionnels hépatiques dans ce groupe des hépatites aiguës nous a montré :

- un certain parallélisme (sans concordance étroite) avec les transaminases sériques,
- l'absence de corrélation avec le fer sérique, qui est resté bas dans les deux cas où il fut dosé,
- une certaine corrélation avec les mucoprotéines qui sont d'autant plus abaissées dans l'hépatite que l'atteinte fonctionnelle est plus sévère.

B) Les cirrhoses

Nous avons pu pratiquer une série de dosages d'O.C.T. chez 66 malades atteints de cirrhose d'étiologies variées. Le groupe le plus important est évidemment représenté par la cirrhose alcoolique.

1° LE FOIE ALCOOLIQUE. Non seulement nous avons étudié les cirrhoses compensées et décompensées (48 cas) mais aussi les stades initiaux de l'intoxication alcoolique : alcoolisme pur, sans atteinte hépatique décelable (5 cas) et stéatose hépatique (5 cas).

Dans le tableau n° 11 apparaissent les résultats que nous avons obtenus en fonction de l'intensité croissante des lésions hépatiques.

D'emblée, on peut noter que *l'O.C.T. sérique est élevée dans un grand nombre de cas :*

75,8 % (44 malades), si l'on prend comme limite supérieure normale de l'O.C.T. : 100 U. ;

36,2 % (21 malades), si l'on fixe à 300 U. La limite normale (ou du moins à partir de laquelle la fuite plasmatique de l'enzyme hépatique atteint une valeur élevée) est toujours pathologique.

De même, il apparaît évident que *l'élévation de l'O.C.T. n'est pas l'apanage d'un stade plus ou moins avancé ou décompensé de la cirrhose. En effet :*

a) *Dans l'alcoolisme pur*, pour 5 dosages nous trouvons 2 taux supérieurs à 300 U. : l'un (380 U.) pour un malade ayant une gastrite, l'autre (456 U.) pour un malade ayant des troubles nerveux et caractériels.

Cette constatation rejoint celle de Moretti et Collaborateurs qui ont vu, après sevrage de l'alcool, l'O.C.T. retrouver son niveau normal, et pensent qu'il s'agit chez l'alcoolique d'un test d'évolution et de guérison réellement original », car les transaminases sont en général peu perturbées.

b) Dans les 5 cas de *stéatose*, par contre, les taux d'O.C.T. sont tous inférieurs à 300 U., en accord avec le taux normal de transaminases. Des constatations identiques ont été faites par Moretti et Coll., Geffroy, ainsi que par Caroli et Coll.

	1	2	3	4	5
O.C.T.	248	40	88	104	132
S.G. O.T.	88	29	37	42	36
S.G.P.T.	18	11	27	14	33
Prothrombine	70%	76%	87%	90%	96%

STÉATOSES HÉPATIQUES

c) Dans les cirrhoses non décompensées (16 malades), le taux d'O.C.T. est normal dans 56,3 % des cas. C'est un chiffre très voisin de celui que nous avons constaté (thèse de Prokopenko, Lyon, 1961) pour les transaminases dans la même catégorie de malades. Nous retrouvons d'ailleurs, pour les malades de cette série, un parallélisme assez inconstant cependant, entre l'intensité de l'O.C.T. et des transaminases, en particulier G.O.T. Mais il apparaît, là encore, que l'O.C.T. est un test beaucoup plus précis, beaucoup plus sensible que ne le sont les transaminases.

Aucune corrélation ne peut être établie avec le fer sérique, avec le taux de prothrombine, avec le taux de bilirubine. Par contre, il existe une relation assez étroite entre l'O.C.T. d'une
sérine—

part, les mucoprotéines, le rapport ———, les tests de flo-
globuline

culation d'autre part.

Nous constatons en effet que les malades dont l'O.C.T. ne dépasse pas 300 U. ont un taux de mucoprotéines très abaissé (de 15 à 59 mg %, moyenne 34 mg %), un rapport S/G inversé (moyenne : 0,84) et des réactions de floculation très fortement positives, alors que ceux dont l'O.C.T. est supérieure à 300 U. ont un taux de mucoprotéines faiblement abaissé (de 30 à 68 mg % moyenne 49 mg %), un rapport S/G non inversé (moyenne : 1,22) et des tests de floculation faiblement positifs.

On semble pouvoir conclure de cette corrélation que les phénomènes d'hypertransférasémie, donc de cytolysé, s'obser-

Cirrhoses non décompensées
Tableau résumant les 16 observations réunies

numérotation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
tests de Floclation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
O.C.T.	20	132	40	5	80	188	180	344	316	480	416	628	1700	1384	946	848
S.G.O.T.		46	2	37	19	24	85	140	77		80	21	62	60	190	78
S.G.P.T.		29	6	1	10	4	73	40	21		60	31	24	25	60	45
Fer sérique		200		200	95	200	100	50		150	65	140	30			55
Phosphatases Alcalines	4,4	4,4	2,6			3	1	6		4	1					7
Bilirubine totale	21	15,2	6,2	35	8,5	34	13	33	15	19		11,5	20	11	15,2	6
Prothrombine	60%	90%	82%	94%	50%	76%	64%	50%	90%	66%	94%		95%	72%	68%	89%
Rapport Sérine Globuline	0,9	0,8	0,8	0,5	0,7	1,1	1,18	1,02	1,3	1,08	1,2	1,8	1,5	1	0,9	0,8
Vitesse - Sédimentation	65%	37%	65%	40%	30%	15%	14%	35%	36%		37%	5%	30%	46%	53%	43%
Mucoprotéines	15	26		59		33	37	30		50			65	68	32	
Hémostasie.					+	+	+							±		

Cirrhoses décompensées sans ictère avec œdème ascite et parfois encéphalose

Numérotation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
tests de flocculation	+	+	+	+	++		+	+	+	+	+	+	+	+	
O. C. T.	44	120	224 64	200 144	228	88	220	72	80	200	324	332	472	440	1054
S. G. O. T.	18	47	63	27	87	42		9	35	25	80	58	87		240
S. G. P. T.	16	18	31	14	12	15		40	20	16	30	21	32		80
fer Sérigue	30	180	115			190		160	165	90	105	40			
Phosphatases alcalines		8,8		5	10			6,2	1,8	7	4	4	8,2	10,5	
Bilirubine Totale	53	53		5,7	72	25	37	15	8,5	31	14	11,5	28,5	22	43
Prothombine	50%	60%		80%	58%	58%		47%	90%	70%	85%	100%	47%	75%	68%
Rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{globuline}}$	1,52	0,5		1	0,6	0,9	0,6	0,9	1,5	0,9	0,8	1,26	0,9	1,06	0,8
Vitesse - Sédimentation	58	50		50	38	17	53	55	22	40	43	65	20	30	
Mucoprotéines					70	17		29				61		31	34
Hémorragies		±	+									+			

vent avec plus d'intensité chez les malades dont le parenchyme hépatique est moins profondément atteint.

d) Dans les cirrhoses décompensées (32 cas), 68,8 % des malades ont un taux d'O.C.T. normal, inférieur à 300 U. Ce résultat confirme bien les données précédentes sur la moindre fréquence des cytolyses majeures dans les atteintes hépatiques sévères.

Par contre, 81,2 % des malades ont un taux supérieur au taux théorique de 100 U. On doit en conclure que la cytolyse existe certainement et que le processus nécrotique persiste chez le cirrhotique parvenu à un stade évolué ; mais ces phénomènes sont mineurs, infraliminaires, comme le soulignent Moretti et Coll. (30), et ni les transaminases ni le fer sérique ne sont capables de les traduire.

Qu'il s'agisse de décompensation sous forme d'ictère (15 fois), d'œdème ou d'ascite (15 fois), d'encéphalopathies (10 fois), d'hémorragies digestives (6 fois), aucune corrélation n'existe entre ces manifestations cliniques, volontiers associées, et l'élévation plus ou moins franche de l'O.C.T. Aucun parallélisme, de même, entre ammoniémie et O.C.Témie.

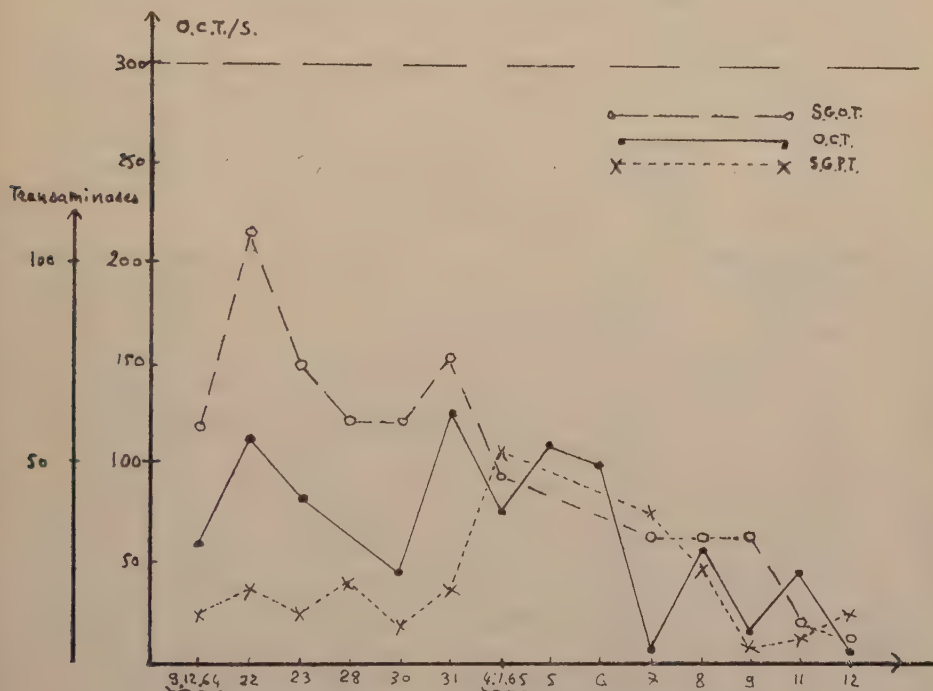
A titre d'exemple, nous avons suivi chez un cirrhotique avec syndrome œdémateux (n° 6 du tableau 8) le devenir de l'O.C.T. sérique au cours d'un épisode de coma hyperammonémique par 3 dosages pratiqués le même jour à 8 heures, 12 heures et 18 heures. Les taux observés étaient respectivement de 144 U., 166 U. et 136 U. Après guérison de ce coma, deux dosages furent pratiqués aux quatrième et onzième jours, montrant un taux de 168 U. et 158 U.

Les accidents évolutifs qui jalonnent le chemin du cirrhotique ne sont donc pas sous la dépendance directe de la nécrose hépatique. L'ictère du cirrhotique, en particulier, n'est pas uniquement dû, d'après ces constatations, à la cytolyse. De plus, ainsi que l'a souligné Fauvert, l'hépatite virale de rencontre est exceptionnellement à l'origine du syndrome ictérique. En effet, dans ce groupe de malades une seule fois le taux d'O.C.-Témie dépasse 1.000 U., chiffre qui est presque toujours largement dépassé au cours des hépatites aiguës.

Enfin, dernière constatation, *le taux d'O.C.T. sérique n'est pas immuable* chez un cirrhotique donné. Il subit des fluctua-

numérotation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
tests de flocculation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
O. C. T.	240	300	268	260 232	224 160	144 ---	60 ---	142	244	64	136	480	408	676	644	672
S. G. O. T.	27	149	120	197	138	117	67	54	45	21	31	85	210	73	79	300
S. G. P. T.	8	58	33	20	23	27	26	9	12	79	13	21	13	31	57	40
fer Serique		115				200		180			115	105	130	145	125	125
Phosphatases alcalines	10,2	6,4		12,4	6		0,2		7	12	6	5,8		1,8		30
Bilurubine Totale	40	105		43	33	14	60	45	41	167	57	20	90	104		130
Prothrombine	92%	60%	82%	80%	68%	55%	70%	55%	60%	41%	45%	70%	50%	50%		80%
Rapport $\frac{\text{Serine}}{\text{Globuline}}$	0,87	0,7		0,7	0,7	0,6	1,7	0,5	0,7	0,5	0,4	0,9	0,6	0,7		0,7
Vitesse-Sédimentation	32%	58%	43%	47%	52%	60%	40%	40%	67%	37%	56%	40%	50%	35%		50%
Mucoprotéines	22	53	59	84	32	25	31	30	92	22	22,6				20	
Hémorragies													+		+	±

tions, qui correspondent à des ondes, à des poussées limitées de nécrose. L'observation suivante le montre. Il s'agit d'une femme de 58 ans, présentant une cirrhose au stade de décompensation ictéro-œdémateuse avec anasarque, petit syndrome hémorragique cutanéomuqueux et manifestations d'hyperammoniémie. Pendant un mois nous avons pu suivre parallèlement les taux d'O.C.T. et de transaminases du sérum (graphique n° 9). Bien



Variations de l'O.C.T. et des transaminases chez une cirrhotique décompensée (fig. n° 9)

que l'O.C.T. soit restée au-dessous de la zone normale, on constate des pics, des ondulations dans sa courbe et des variations parallèles, mais amorties, de la transaminase G.P.T. Enfin, malgré une amélioration clinique imparfaite, nous assistons à la baisse progressive des transaminases et de l'O.C.T.

La faible amplitude des variations de l'O.C.T., chez notre malade, explique sans doute pourquoi nous trouvons un parallélisme entre cet enzyme sérique et les transaminases, alors que

Moretti et Coll. dans un cas similaire, récemment rapporté, ne le retrouvent pas chez un malade dont les ondes évolutives étaient nettement plus accusées.

2° LES CIRRHOSSES NON ALCOOLIQUES. Ce groupe comporte 8 malades : 1 cirrhose post-virale, 1 hémochromatose, 3 syndromes de Banti, dont un ayant subi une anastomose porto-cave deux ans avant l'hospitalisation, 2 cirrroses biliaires, 1 cirrhose de type cholestasique.

A l'exception de l'hémochromatose et du malade ayant subi une anastomose porto-cave, tous les taux d'O.C.T. sont supérieurs à 300 U. Les constatations faites à propos des cirrroses alcooliques s'appliquent à ces malades, tant sur le plan des corrélations cliniques que biologiques.

numérotation	1	2	3	4	5	6	7	8
tests de flowlation	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+
O.C.T.	60	176	620	480	1086 1168	1920	615	1100
S.G. O.T.	47	90	55	182	33 97	240		43
S.G. P.T.	61	50	31	112	16 32	180		11
Ser sérique	230			265	100	120		
Phosphatases Alcalines				8,8	96	32,4		7
Bilirubine Totale		11	12,7		56	225	9,7	51
Prothrombine	80		78	60	100	80	94	50
Rapport $\frac{\text{Serine}}{\text{globuline}}$	1,10	1,8	1,25	0,9	1,6	1,05	1	0,7
Vitesse Sedimentation	16			25	59	68	31	33
Mucoprotéines	29,4		44	27	31	49	19	32

Tableau n° 10 résumant les résultats observés dans 8 cas de cirrroses non éthyliques

O.C.T.
unités
GIANAD

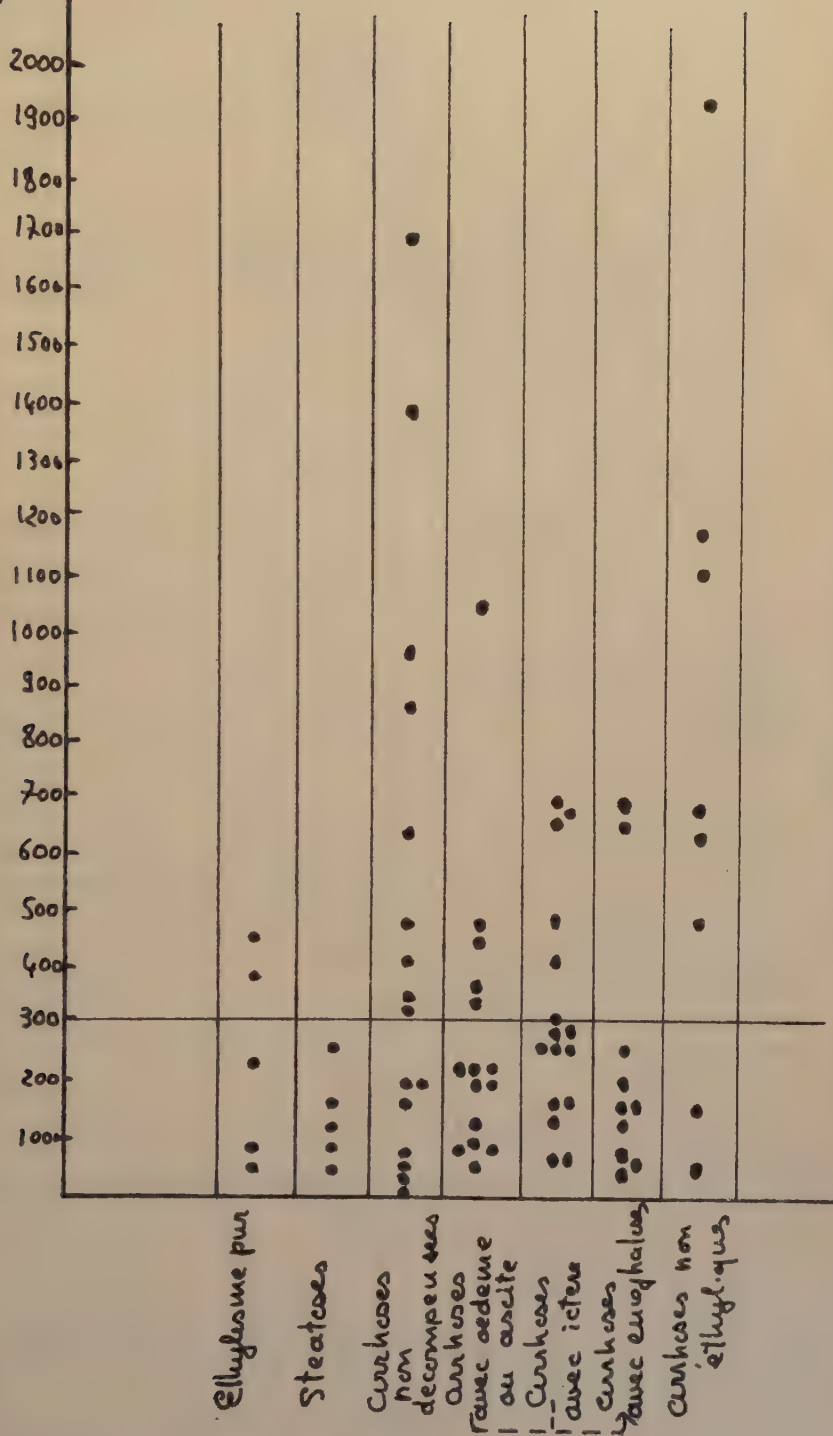


Tableau n° 11 résumant les taux d'océtémie observés dans les cirrhoses

Obstruction du cholédoque - Chiffres normaux

	ictère	angiocholite	Ed cholédoquien	O.C.T.	SGOT	SGPT	Bilirubine totale	Phosphatases Alcalines
1 H. 32 ans. 4 Douves intra-cholédoquiennes	+			60 au 36°J	59	71	180	
2 F. 49 ans. empierrement calculeux du cholédoque.	+		+	60 8°J				
3 F. 84 ans Œthiase cholédoquienne avec grosse rétention biliaire	+			40				
4 F. 66 ans Angiocholite pure sur cholédoque duodénostomie antérieure.		+		120 20°J.			12	
5 F. 75 ans gros cholédoque sans signes cliniques				16			6,25	
6 F. 65 ans gros cholédoque avec épisodes cliniques évoquant l'angiocholite		+		5			5	
7 F. 87 ans Ed douloureux de l'hypo- chondre droit. Ictère biologique dans ictère clinique				275	70	27	32	48
8 F. 74 ans ictère par rétention d'origine inconnue				144	20	32	202	20
Les dosages d'O.C.T. sont accompagnés de leur date en fonction du début de l'ictère								

TABLEAU n° 12

Obstruction du cholédoque - Chiffres pathologiques

	ictère	angiocholite	cholécystite	O.C.T.	S.G.O.T.	S.G.P.T.	Ar. C. urée	Phosphatase
1 F. 67 ans calcul du cholédoque	+			1056 21. J.	120	107	110	40
2 F. 81 ans calcul enclavé du cholédoque	+	+	+	843 2 ^e mois	120	119	167	24
3 F. 80 ans. Piliase cholédoquienne accidents à répétition depuis 2 mois -	+		+	568 3 ^e mois	57	100	13	25
4 H. 58 ans. ictère par rétention à rechutes évoquant l'ampullaire Vaterien	+	+		432 6 ^e mois	90	127	29	47
5 F. 62 ans carcinome métastatique du cholédoque	+			1088 8 ^e J.	760	300	86	57
6 F. 81 ans prurit intense sur antécédent d'ictère pruri- gineux il y a 6 ans - - ictère uniquement biliosique -				1640	46	39	17	12

TABEAU N° 13

C) Les obstructions biliaires

14 observations ont été retenues concernant des lithiases du cholédoque (5 cas), un ictère rétentionnel par présence de douves dans la voie biliaire principale (1 cas), un ampullome vaterien, une compression néoplasique du cholédoque, trois angiocholites, trois syndromes d'obstruction sans étiologie décelée (ictère biologique et phosphatases alcalines élevées).

Dans 50 % des cas l'O.C.T. est franchement élevée au-dessus de 300 U. (jusqu'à un maximum de 1.640 U.), mais 7 malades ont un taux inférieur à ce chiffre normal, dont 5 inférieur à 100 unités.

Cette constatation impose l'idée que *l'O.C.T. n'a pas une valeur formelle pour le diagnostic étiologique d'un ictère*, puisque l'on constate son élévation aussi bien dans les ictères hépatiques que rétentionnels.

Si l'on recherche les circonstances dans lesquelles un syndrome biliaire obstructif s'accompagne d'une participation de nécrose hépatique (révélée par l'augmentation de l'O.C.Témie), il apparaît que l'intensité de l'ictère n'est pas un facteur de premier plan. En effet, la corrélation de l'O.C.T. d'une part, de la bilirubine et des phosphatases alcalines d'autre part, est imparfaite chez nos malades. Moretti, même, chez ses malades, n'a trouvé aucune corrélation entre ces tests.

La nécrose hépatique peut même se produire en l'absence de l'ictère. Tel le cas de cette malade que nous rapportons au n° 6 du tableau 13 : elle venait dans le service pour un prurit intense évoluant depuis 2 mois, et pour lequel avait été porté le diagnostic de prurit sénile. Le laboratoire mettait en évidence un ictère biologique, l'O.C.T./S. était à 1.640 U., l'élévation de cette dernière était hautement évocatrice, d'autant que l'on avait la notion d'antécédent ictérique prurigineux remontant à 6 ans et fit garder la malade en observation.

Par contre, la durée de l'ictère est un facteur indéniable de cytolyse. Cette notion, très classique, se retrouve chez nos malades. Lorsque le dosage d'O.C.T. a été effectué après le 20^e jour de rétention, les taux observés sont élevés.

De même, aux lendemains d'un épisode cholédocien douloureux aigu, ou à chaque répétition d'accès angiocholitique, on

observe un afflux plasmatique d'O.C.T. Mais cette onde est transitoire, comme l'ont montré Moretti et collaborateurs.

D) Les maladies vésiculaires

	Lithiases vésiculaires simples		cholécystites aiguës ou subaiguës		cholécystites chroniques.					
numérotation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
O.C.T./S.	112	28	64	76	80	272	28	32	88	372
S.G.O.T.			40	17	25	18	25		31	
S.G.P.T.			19	17	115	5	15		31	

— 10 observations ont été réunies, soit 2 lithiases vésiculaires simples, 1 cholécystite aiguë et une cholécystite subaiguë, 6 cholécystites chroniques ; l'océtémie, dans 9 cas, était inférieures à 300 unités (dont 8 inférieures à 120 U.) ; un seul dosage s'est révélé être modérément élevé à 372 U., dans une cholécystite chronique, sans que nous puissions l'expliquer.

E) Les cancers du foie

Chez 7 malades atteints de cancers hépatiques (dont 6 métastatiques), l'O.C.T. est inférieur à 300 U. (2 fois). Dans les 5 autres cas, son taux oscille entre 308 et 1.528 U. Alors que les transaminases se situent chez ces malades dans une zone supra-liminaire, les phosphatases alcalines sont toujours franchement élevées, comprises entre 10 et 66 unités.

Cette corrélation biologique mérite d'être retenue : l'élévation simultanée de l'O.C.T. et des phosphatases alcalines chez un malade porteur d'un cancer doit faire redouter et rechercher la présence de métastases hépatiques.

Les cancers du foie

	ictère	hépatoscopie	O.C.T.	S.G.O.T.	S.G.P.T.	Phosphates Alcalines	Bilirubine totale	prothrombine
n° 1 H. 66 ans métastase d'origine rectosigmoïdienne - découverte opératoire		+	124				9,15	92
n° 2 F. 56 ans métastase à point de départ vésiculaire probable		+	264	83	32	49	16	100
n° 3 F. 83 ans métastase d'origine colique		+	600			50	10,5	72
n° 4 F. 86 ans Hépatomégalie bosselée néoplasme probable néropsie impossible			320	74	67	22	9,7	100
n° 5 H. 58 ans métastase hépatique probable d'un néoplasme rénal			444			10,5	9,5	55
n° 6 F. 79 ans généralisation métastatique - hépatomégalie marquée.	+	+	1528	127	38	66	44	84
n° 7 H. 57 ans néoplasme Hépatique uniquement primitif	+	+	308	83	52	45,6	20	

TABLEAU N° 15

Les maladies pancréatiques

	ictère	angiocholite	cholécystite	Q.C.T.	S.G.O.T.	S.G.P.T.	Bilirubine totale	Phosphatases alcalines
1 H. 64 ans Décès au bout de 3 sem. diète - Vérification : néoplasme céphalique	+			144			44	
2 F. 76 ans Pancréatite céphalique			+	160	37	33	13	25
3 H. 55 ans Néoplasme céphalique	+			476	86	91	225	30
4 F. 65 ans Néoplasme céphalique compression cholédoquienne par un ganglion	+			1520	27	180	51	55
5 H. 41 ans Pancréatite chronique depuis 2 ans	+			368	53	24	8,7	
6 F. 63 ans Pancréatite chronique	+			232 1360	64 62	47 38	108 385	18 24
7 H. 63 ans néoplasme céphalique	+			1456	60	37	246	18

TABEAU N° 16

F) Les maladies du pancréas

Dans les cancers de la tête du pancréas (4 cas) avec ictère rétionnel, l'O.C.T. était élevée (476 à 1.520 U.) chez 3 malades vus à un stade évolué de la maladie, alors que son taux était normal (144 U.) chez le quatrième malade vu à la première semaine de l'ictère.

De même, dans 3 cas de pancréatite chronique, l'O.C.T. était normale chez un sujet non ictérique (160 U.) et élevée chez 2 malades ayant un ictère de longue durée (368 et 1.360 U.).

Ces données confirment les conclusions que nous avons tirées de l'étude des obstructions biliaires. La cytolyse, dont témoigne l'O.C.T. n'est présente que tardivement.

G) Maladies diverses

Dans un cas d'abcès hépatique non amibien, l'O.C.T. s'est révélée normale (68 U.). Moretti et Coll., ainsi que Reichard, ont fait les mêmes constatations. L'O.C.T. reste basse, malgré des destructions parenchymateuses importantes, mais cloisonnées.

Dans 4 cas de céphalées migraineuses il n'y a eu qu'un seul dosage d'O.C.T. anormalement élevé à 560 U. Mais aucun de ces dosages n'a été effectué dans les suites immédiates de l'accès, ces malades ayant été hospitalisés pour bilan hépatique.

Chez un sujet atteint « d'hépatisme » et allergie alimentaire, l'O.C.T. était normale à 64 U.

Commentaires

Le simple rappel des données numériques recueillies au cours de notre travail nous permet de situer très exactement l'importance de l'O.C.T. On voit en effet, dans le tableau ci-dessous, que, dans un peu moins de la moitié des cas, les affections hépatobiliaires (de tous types) s'accompagnent d'une élévation franche (au-dessus de 300 U.) de l'O.C.Témie.

<i>Nombre de malades Etiologie</i>	<i>de 0 à 100 U.</i>	<i>Taux d'O. C. T. de 100 à 300 U.</i>	<i>plus de 300 U.</i>
Maladies sans retentissement hépatobiliaire : 81 cas ..	71,7 %	27,1 %	1,2 %
Affections hépatobiliaires : 120 cas	30 %	25,9 %	44,1 %

Dans les maladies digestives ou extradigestives, sans retentissement hépatobiliaire, une telle anomalie a un caractère de grande exception.

Cette première constatation confirme le *caractère spécifiquement hépatique*, reconnu par tous les auteurs, de l'O.C.T. Ce même tableau montre que, chez 1/4 des malades indemnes cliniquement et fonctionnellement de toute atteinte hépatique, on trouve un taux d'O.C.T. compris entre 100 et 300 U., légèrement supérieur au chiffre théoriquement retenu, comme physiologique, par M. L. Girard. Cette deuxième constatation rejoint les conclusions de Moretti et Coll. sur *l'extrême sensibilité de ce dosage*. L'O.C.T., selon ces auteurs, traduit en effet « la souffrance de la cellule hépatique d'une façon exquisement sensible », bien avant que les autres tests d'exploration de la fonction hépatique, l'histologie ou les transaminases aient pu permettre de déceler une atteinte fonctionnelle.

Ce test renseigne donc de façon très précise le clinicien sur l'existence d'une nécrose des cellules hépatiques et en partie sur l'intensité de ce processus. Dans ce domaine, il est certainement supérieur au dosage des transaminases comme *témoin de syndrome de cytolyse*, mais il n'est pas le reflet, comme les tests usuels de la fonction hépatique, de l'activité plus ou moins satisfaisante de l'hépatocyte. Il complète donc utilement les renseignements fournis par les investigations biologiques courantes.

La confrontation de nos résultats de ces données de la littérature permet de situer ainsi la valeur sémiologique de l'O.C.Témie.

A) Valeur diagnostique

a) ELLE EST CERTAINE POUR AFFIRMER UNE ATTEINTE NÉCROSANTE HÉPATIQUE :

— soit au cours d'une *mononucléose infectieuse* :

— soit après *administration de produits ou de médicaments hépatotoxiques*. Les données cliniques,, encore fragmentaires, retrouvent cette vague d'O.C.Témie, que l'on a mis en évidence expérimentalement après administration d'un poison hépatique, tel que le tétrachlorure de carbone ;

— soit après *une longue phase d'obstruction biliaire*. L'O.C.T. s'élève avant que les tests fonctionnels soient perturbés ;

— soit au cours d'un *accès angiocholitique* : mais, ici, la nécrose reste limitée dans le temps et dans l'espace, l'élévation de l'O.C.T. est de courte durée ;

— soit au cours des *cirrhoses du foie* ; on est cependant étonné de constater que la nécrose est, au cours des cirrhoses, inversement proportionnelle à l'intensité de la déchéance hépatique ; ainsi l'O.C.T. est beaucoup plus franchement élevée dans les cirrhoses compensées que décompensées ;

— soit, enfin, au cours des *hépatites infectieuses ou toxiques*, qui représentent le modèle même des nécroses hépatiques diffuses. Ici, dans la phase initiale de la maladie (jusqu'au 10^e jour environ), l'O.C.T. dépasse largement, en règle générale, 1.000 unités.

b) ELLE EST INTÉRESSANTE EN CANCÉROLOGIE, dans le dépistage d'une métastase hépatique éventuelle. Cette dernière devient fort probable lorsque, chez un cancéreux, on découvre une élévation simultanée des phosphatases alcalines et de l'océtémie. Cependant, une océtémie normale ne peut affirmer l'intégrité du parenchyme.

c) ELLE EST MÉDIOCRE DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE D'UN ICTÈRE.

B) Valeur pronostique

a) Elle est importante et utile dans la surveillance d'une hépatite, pour en suivre l'évolution normale, pour en dépister les rechutes, pour y accorder la thérapeutique, pour en affirmer la guérison.

b) L'abaissement de l'océtémie serait, chez le cirrhotique grave, l'annonce de la phase terminale.

C) Valeur physiopathologique

a) L'alcool est un facteur hépatotoxique direct (en plus de son influence dysmétabolisante), puisque l'on relève des alcooliques « purs » présentant des taux d'O.C.T. élevés.

b) L'ictère du cirrhotique n'est pas uniquement dû à une nécrose cellulaire, ou à une hépatite surajoutée.

c) Les accidents évolutifs des cirrhoses ne semblent pas être sous la dépendance directe d'une poussée de nécrose cellulaire hépatique ; il en est de même de la mort du cirrhotique, l'océtémie se révélant dans ces deux cas variable et fluctuante.

d) L'hépatocyte du cirrhotique est fragilisé et sensible à toute réduction circulatoire. Moretti et Geffroy ont tous deux observé des océtémies élevées dans les suites immédiates d'hémorragie grave chez le cirrhotique. Ils soulignent l'urgence à compenser toute perte sanguine, sous peine de voir survenir une poussée de cytolysé, aux lendemains imprévisibles.

RESULTATS EXPERIMENTAUX ET CLINIQUES TEMOIGNANT DE LA SENSIBILITE DE L'OCETEMIE

L'O.C.T. est l'enzyme le plus spécifique du foie que l'on connaisse actuellement. Or, cette spécificité va permettre d'apprécier, comme à coup sûr, d'origine hépatique, des fuites enzymatiques à petit débit, reflétant une lésion ou une souffrance de l'organe qu'il était jusqu'à présent impossible de détecter.

De nombreux travaux nous avaient convertis à cette idée.

I. — *Reichard constate* que l'O.C.T. est présente dans la bile à des taux 20 fois supérieurs à celui du sérum. Il constate d'autre part une élévation sensible et rapide de l'activité O.C. Transférasique du sérum, après la ligature du cholédoque du chien. Les taux s'abaissent ensuite progressivement, mais ne reviennent à la normale qu'après la levée de l'obstacle.

Ce fait avait été déjà constaté pour les transaminases (Auzépy, Boivin, Fauvert), mais l'élévation en était beaucoup moins nette.

L'élévation de l'O.C.Témie par obstacle biliaire est un fait que nous avons constaté cliniquement. Mais nous ne pouvons en donner une explication. Deux théories également satisfaisantes pour l'esprit s'affrontent :

— l'hyperocétémie témoignerait de la « régurgitation biliaire » (Caroli, 20), avec passage dans le sang du matériel enzymatique, mais alors, pourquoi ne découvre-t-on pas une hypertransférasémie parallèle ?

— ou alors elle est le reflet de la souffrance hépatique, de la cytolyse à minima. La perméabilité de la membrane de l'hépatocyte s'avérant différente pour chacune des enzymes, sur-

tout à ces stades de souffrance liminaire, expliquerait l'absence fréquente d'hypertransférasémie accompagnatrice.

Si beaucoup d'auteurs se déclarent partisans de la seconde théorie (Geoffroy, Moretti), tous reconnaissent l'impossibilité de trancher rigoureusement entre elles.

II. — *Jonson et coll.* (14) obtiennent une hyperpression biliaire chez des cholécystectomisés par l'injection de morphine, après repas gras. La douleur provoquée par cet examen s'accompagne chaque fois d'une élévation nette et significative de l'O.C.T./S., sans aucune autre anomalie biologique sauf parfois de modifications de la clearance à la B.S.P.

Les mêmes constatations ont été faites par Moretti.

Après test « cholerétic morphine » de Ch. Debray, cet auteur dose toutes les heures les taux d'océtémie des malades ayant subi ce test. Chaque fois que la douleur se manifeste, elle s'accompagne d'une onde océtémique : modification bien plus fidèle que celles observées pour les transaminases qui restent en général infraluminaires.

La flèche océtémique est tardive : maximum 6 heures après l'injection de morphine.

On observerait également cette onde, même en l'absence de réaction douloureuse.

On comprend, dans ces conditions, que les variations d'O.C.T. de par la grande sensibilité du test ne puissent être d'aucun secours dans le diagnostic d'un ictère, puisqu'elles témoignent aussi bien d'une lyse cellulaire que d'un obstacle sur les voies biliaires.

III. — *Les anesthésies au chloroforme.*

Il est certain cependant que la sensibilité de l'O.C.T. à l'atteinte hépatique est plus grande que tout autre méthode d'exploration enzymatique. Cette sensibilité est étayée de manière éclatante par les constats effectués par Moretti (19) sur 24 parturientes dont 12 avaient été anesthésiés au chloroforme lors de l'accouchement, et qui constituent le groupe d'étude. Les 12 autres ayant accouché sans anesthésie constituent le groupe-témoin. Les prises de sang en vue des dosages couplés d'O.C.T.-Transaminases ont été faites dès l'admission

et systématiquement après l'accouchement aux 2^e, 3^e, 4^e et 5^e jours et parfois 7^e et 8^e.

Les quantités de chloroforme administrées à la compresse, pour forceps ou révision utérine varient de 2 à 20 gr et sont en moyenne de 5 gr.

Moretti et Coll. enregistrent les faits suivants :

— les G.O. et G.P. varient un peu aux 3^e et 4^e jours, mais restent toujours infraliminaires, quelque soit le groupe ;

— les courbes des valeurs moyennes de l'O.C.T. sont au contraire très différentes d'un groupe à l'autre. Alors qu'elles varient peu et restent infraliminaires dans le groupe sans chloroforme, elles deviennent franchement pathologiques jusqu'au 6^e jour après l'anesthésie avec un maximum au 3^e jour.

Les autres examens à visées hépatiques restent indifférents.

Si l'inégalité hépatique du chloroforme est bien connue, elle reste négligeable et bien tolérée aux doses anesthésiques obstétricales (on ne note qu'une hépatite toxique sur 200.000

L'atteinte hépatique et asymptomatique : à peine parfois note-t-on un subictère passager au 2^e et 3^e jour après l'accouchement (10 cas sur plus de 9.000 anesthésies) et jusqu'à présent, aucune méthode d'explorations biologiques ne permettait de mettre en évidence une souffrance de l'organe.

Induite par de faibles doses de chloroforme, seule l'O.C.T. est capable d'appréhender cette dernière. (Valeur maximale observée : 3 g d'azote, soit 210 unités Girard.)

CONCLUSIONS

I. — Parmi la gamme de tests visant à l'exploration hépatique, l'enzymologie a pris ces dernières années une place de choix. L'Ornithine-Carbamyl-Transférase répondant de manière satisfaisante au double critère de sensibilité et de spécificité, semble prendre le pas sur les autres ferments étudiés et utilisés jusqu'à présent.

II. — La méthode de dosage de L. Girard, Rousselet et Koch, par le technicon, alliant une sensibilité suffisante aux impératifs des examens de série, est intégralement décrite, compte tenu des modifications minimales qui y ont été portées.

III. — 230 dosages ont été pratiqués sur 200 malades ; les résultats sont exprimés en unités Girard. Nous admettons comme limite supérieure de la normale le chiffre de 300 unités.

IV. — L'étude de ces résultats nous a permis de mettre en évidence, dans les maladies hépatobiliaires, les faits suivants :

- une élévation massive dans les hépatites, sensiblement parallèle à l'élévation des transaminases ;
- une océtémie qui reste normale dans les stéatoses hépatiques ;
- l'extrême variabilité des taux dans les cirrhoses. (la présence de poussées de cytolyse hépatique est retrouvée, mais toujours à des valeurs qui pour nous restent infraliminales) ;
- dans les obstructions biliaires par lithias cholécystique ou compression néoplasique pancréatique, l'élévation de l'océtémie est fonction de la durée de l'obstruction et des accès d'engorgement surajoutée ;
- dans les néoplasmes secondaires du foie, l'élévation de l'O.C.T./S est très fréquemment retrouvée ;

— les maladies vésiculaires, les pancréatites aiguës ou chroniques, anictériques, ont une océtémie normale.

V. — L'activité O.C.Transférasique du sérum reste à des valeurs normales dans les autres maladies digestives, du grêle en particulier.

VI. — En pathologie générale, inflammatoire, infectieuse, etc..., nous n'avons pas noté de chiffres élevés.

VII. — Le dosage de l'Ornithine-Carbamyl-Transférase témoigne uniquement d'une cytolyse hépatique, quelle qu'en soit l'origine, et ne peut, de ce fait, avoir de valeur dans le diagnostic d'un ictère. Mais la grande spécificité de l'enzyme le rend très utile dans le diagnostic d'une métastase hépatique, au cours d'un quelconque processus néoplasique, d'une souffrance hépatique, au cours d'une mononuclérose infectieuse, ou après l'ingestion de produits hépatotoxiques.

VIII. — D'une manière générale, nous avons constaté au cours de cette étude, que le dosage de l'Ornithine-Carbamyl-Transférase s'avérait plus fidèle, plus sensible, plus précieux pour le clinicien que le dosage des transaminases.

Vu :

Le Doyen,
J. F. CIER.

Vu :

Le Président de la Thèse,
M. GIRARD.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 19 Mars 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. KREBS H.-A. et HENSELEIT K. — Untersuchung über die Harnstoffbildung inn Tierkörper. *Ztsch-Physiol. chem.*, 1932, 210-33.
2. VINCENT D., ALLOY R., GOBINET R. — Sur l'arginase du sérum. *Bull. soc. Chim. Biol.*, 1941, 23, 1463.
3. KREBS H.-A., EGGLESTON I.-V. et KNIVETT V.-A. — Arsenolysis and phosphorolysis of citrulline in mammalian liver. *Biochem J.*, 1955, 59, 185.
4. REICHARD H. — Determination of ornithine carbamyl transferase with microdiffusion technique. *Scand. J. clin. lab. investigation*, 1957, 9, 311-312.
5. REICHARD P. — Ornithine carbamyl transferase from rat liver. *Acta. chem. Scand.*, 1957, 11, 523-536.
6. REICHARD H. et REICHARD P. — Determination of ornithine carbamyl transferase in serum. *J. lab. clin. med.*, 1958, 52, 709.
7. REICHARD H. — Ornithine carbamyl transferase in dog serum in intravenous injection of enzyme ; choledocous ligaction and carbon tetrachlorure poisoning. *J. lab. clin. med.*, 1959, 53, 417.
8. DEMANGE G., BALLAN P., MORETTI G.-F., STAEFFEN J. — Note préliminaire sur le taux de l'O.C.T. sérique dans l'intoxication expérimentale du chien par le CCL4. *Soc. Anat. clin. de Bordeaux*, Juin 1959. *Bordeaux Chirurgical*, 1959, 3, 155.
9. BROWN R.-W. and GRISOLIA S. — Ornithine Transcarbamylase activity in serum. *J. lab. clin. med.*, 1959, 54, 617-620.
10. RYMENANT M., Van and TAGNON H.-J. — Enzymes in clinical Medecine. *New. Eng. J. Med.*, 1959, 261, 1325.
11. BALLAN P., DEMANGE G., MORETTI G.-F., STAEFFEN J. — Un nouveau test de cytolyse hépatique - le dosage de l'activité ornithine carbamyl transferasique du serum. *Pr. Med.*, 1959, 61, 2353.
12. GEFFROY Y., FABLET J., LELIÈVRE L., DESHAYES P. — Intérêt du dosage de l'ornithine carbamyl transferase sérique en pathologie hépatobiliaire, à propos de cent observations. *R.I.H.*, 1962, XII, p. 685.

13. VAN DEN DRIESSCHE M. — Ornithine carbamyl transferase du sérum et anesthésie au chloroforme en obstétrique. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1962.
14. JONSON G., NORMELL L., REICHARD H. — Increased biliary pressure and serum ornithine carbamoyl Transferase activity in men - An experimental study. *Ensymol. Biol. clin.*, 1962, 1, 159-169.
15. CHI PING WY - IVEI LOW SUNG. — Clinical Study of lactic acid dehydrogenase. *Gastroenterology*, 42 (5), mai 1962, p. 580.
16. GIOANNINI P., MASSARI F., BIAGI G. — L'attività ornitin carbamil transferasi del siero in alcune Affezioni del fegato e delle vie biliari. *Fegato*, 8 (4), décembre 1962, p. 421.
17. GEFFROY Y, LELIÈVRE L., COLIN R. — Intérêt de la cytolysé hépatique appréciée par le dosage de l'océtémie dans un groupe d'affections hépato biliopancréatiques. *R.M.F.*, avril 1963, 207.
18. GIBARD M.-L., ROUSSELET F., KOCH M. — La détermination de l'O.C.T. sérique par voie automatique. Etude et technique. *An. Biol. clin.*, 1963, VII-IX.
19. MORETTI G.-F., STAEFFEN J., BALAN P., MAHON R., TANZANO G., VAN DEN DRIESSCHE M. — Supériorité du dosage de l'O.C.T. sérique sur le dosage des transaminases pour la mise en évidence de la souffrance hépatique liminaire. Etude au cours de l'anesthésie au chloroforme en obstétrique. *An. Biol. clin.*, 1963, VII-IX, 21, 573.
20. LEMONIER F., LEVY V.-G., CHEVREL B. et CAROLI J. — L'ornithine carbamyl transférase en pathologie hépatique et plus particulièrement au cours des cirrhoses biliaires. *S.H.P.*, 1963, n° 42, p. 1481.
21. MADULI S., CASTANO. — La ornithine carbamil transferasi a la sorbitolo deidrasi nella diagnosi funzionale delle epatopathies. *Fegato*, 9, 13, mars 1963, p. 29.
22. BINSKI K., SZATTON R., MARASZEK J. — Evaluation of gamma glutamyl transpeptidase (G.G.T.P.) and leucylamino-peptidase (L.A.P.). Determination in internal diseases. *Gastroenterologia*, 1963, 99, p. 237.
23. OPOLLON P. et CAROLI J. — Les hépatites cholostatiques médicamenteuses. *R.I.H.*, XIV, 2, 1964.
24. REICHARD H. — Ornithine carbamyl transferase activity in human tissue hormogenates. *J. lab. clin. med.*, 1960, 56, 218.
25. VINCENT D., SEGONZAC G. — Le dosage de l'arginase sérique en pratique clinique. *Rev. Fran. études clin. et biol.*, 1960, 5, 390.
26. AUZEPY Ph., BOISIN P., FAUVERT R. — Le syndrome de cytolysé hépatique. *R.I.H.*, 1960, 10, 483.

27. RYSANEK K. et VITEK V. — Casua diagnostika poruchy jater. *Cas. lek. ces.*, 1960, 99, 890.
28. MORETTI G.-F., STAEFFEN J., DEMANGE G. GACON. — L'activité O.C. transférasique du sérum. *Pr. Med.*, 1960, 68, n° 30, 1177.
29. REICHARD H. — Ornithine carbamyl transferase activity in human serum in diseases of the liver and the biliary system. *J. Lab. clin. Med.*, 1961, 57-78.
30. MORETTI G.-F., STAEFFEN J., BALLAN P., DEMANGE G. — Une expression spécifique de la cytolyse hépatique : l'activité O.C. transférasique du sérum. *R.I.H.*, 1961- 6, 545.
31. MORETTI G.-F., STAEFFEN J., BALLAN P., DEMANGE G., ROUSSEAU. — La charge enzymatique endohépatique et son gradient hépatosérique. Etudes simultanées de certaines enzymes en particulier de l'O.C.T. dans le foie (par ponction-biopsie) et dans le sérum. *Presse Med.*, 1961, 68, 2278.
32. MASSARI F., BIAGI G. — Recherche su l'attivita ornitin-trans-carbamilasica del siero in patologia epatica. *le Fegato*, 1961, 7, 395-403.
33. NORBERG P. — Serum enzymes studies in some icteric conditions. *Clin. Chim. acta*, 1961, 6, 264.
34. GEFFROY Y., BROWN G., FABLET J., DESHAYES P. LEGRAND M. — Le dosage de l'ornithine carbanyl transférase en pathologie hépatobiliaire. Intérêt, premiers résultats. *G. Med. de France*, décembre 1961, 2675.
35. MORETTI G.-F., STAEFFEN J., BALLAN P., DEMANGE G., ROUSSEAU J. — L'ornithine carbamyl transférase du sérum en clinique hépatologique. *Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1961, VI. 147.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
GENERALITES	15
<i>L'enzymologie en hépatologie</i>	15
<i>Le syndrome de cytolyse</i>	16
<i>Les témoins de l'hépatolyse</i>	17
L'O.C.T. ENZYME SPECIFIQUE DU FOIE	21
<i>Les travaux de Reichard</i>	21
<i>Les travaux de Moretti</i>	23
METHODOLOGIE	25
<i>Matériel</i>	25
<i>Principe et méthode de dosage de l'O.C.T.</i>	26
— principe	26
— application aux différentes techniques de dosage	27
<i>Technique utilisée dans le service</i>	29
<i>Expression des résultats</i>	31
RESULTATS :	
<i>Maladies sans incidences hépatobiliaires</i>	33
<i>Maladies du foie et de l'arbre biliaire</i>	35
— les hépatites aiguës	36
— les cirrhoses	39
— les obstructions biliaires	50

— les maladies vésiculaires	51
— les cancers du foie	51
— les maladies du pancréas	54
— maladies diverses	54
<i>Commentaires</i>	54
RESULTATS EXPERIMENTAUX ET CLINIQUES TEMOI- GNANT DE LA SENSIBILITE DE L'OCETEMIE	59
CONCLUSIONS	63
BIBLIOGRAPHIE	65

